



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND

DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 199 35 219 A 1(5) Int. Cl. 7:
C 07 C 233/55

C 07 C 231/02
C 07 C 309/66
A 61 K 31/16
A 61 K 31/18
A 61 K 31/33
C 07 D 295/28
C 07 D 233/88
C 07 D 213/75
C 07 D 311/06
C 07 D 333/36
C 07 D 333/60

DE 199 35 219 A 1

(21) Aktenzeichen: 199 35 219.4
(22) Anmeldetag: 27. 7. 1999
(23) Offenlegungstag: 1. 2. 2001

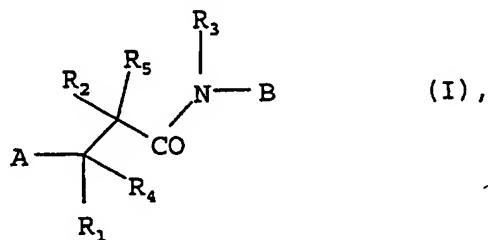
(71) Anmelder:

Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

(72) Erfinder:

Hauel, Norbert, Dipl.-Chem. Dr., 88433
Schemmerhofen, DE; Priepe, Henning,
Dipl.-Chem. Dr., 88447 Warthausen, DE; Damm,
Klaus, Dipl.-Biol. Dr., 88400 Biberach, DE; Schnapp,
Andreas, Dr., 88400 Biberach, DE**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Carbonsäureamide, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Herstellung

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung der
Carbonsäureamide der allgemeinen Formel

in der
A, B und R 1 bis R 5 wie im Anspruch 1 definiert sind, zur
Hemmung der Telomerase, neue Carbonsäureamide der
allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, Verfahren zu ih-
rer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arznei-
mittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.

DE 199 35 219 A 1

Beschreibung

Die letzte Dekade der onkologischen Forschung ermöglichte erstmals ein molekulares Verständnis der an der Tumorentstehung beteiligten regulatorischen Mechanismen. Wie zum Beispiel die Funktion von Onkogenen, Tumor-Suppressoren, Wachstumsfaktoren, Rezeptoren, Signal-Transduktionskaskaden, pro- und anti-apoptotischer Gene, bei der Kontrolle von Zellwachstum, Differenzierung, Migration und Zelltod. Diese neuen Erkenntnisse zeigten aber auch, daß Krebs auf molekularer Ebene eine multifaktorielle Krankheit ist, während derer Entstehung Gewebe durch unterschiedliche Mechanismen maligne entarten können. Diese Heterogenität der malignen Zellen wiederum erklärt die klinischen Probleme der Tumortherapie.

Schon im Jahr 1965 wurde durch Hayflick (Hayflick, Exp. Cell Res. 37, 614–636 (1965)) postuliert, daß die begrenzte proliferative Lebensdauer normaler somatischer Zellen, die replikative Seneszenz, als Tumorsuppressor-Mechanismus fungieren kann. Diese Hypothese wurde durch experimentelle Arbeiten unterstützt, die zeigten, daß das Überkommen der replikativen Seneszenz eine Voraussetzung für die maligne Transformation von Zellen ist (Newbold et. al. in Nature, 299, 633–636 (1989); Newbold and Overell in Nature, 304, 648–651 (1983)).

Jedoch ergab sich erst in den letzten Jahren ein Verständnis der molekularen Mechanismen aufgrund derer somatische Zellen den Zustand der replikativen Seneszenz erreichen.

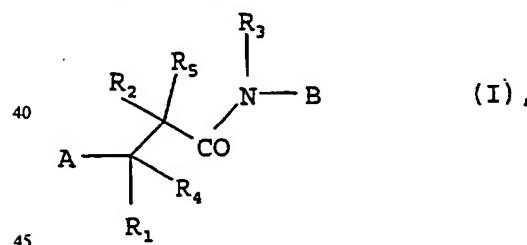
Die Enden eukaryotischer Chromosomen, die Telomere, bestehen aus einfachen repetitiven Sequenzen, deren Integrität essentiell für die Funktion und die Struktur der Chromosomen ist. Jedoch verlieren lineare Chromosomen bei jeder Runde der DNA Replikation eine bestimmte Länge ihrer Telomere, ein Phänomen das von Watson schon 1972 erkannt wurde (Watson in Nature New Biol. 239, 197–201 (1972)). Der kumulative Verlust telomerer DNA über viele Zellteilungen hinweg stellt den Grund des begrenzten replikativen Potentials somatischer Zellen dar, während mehr als 85% aller Tumore des Menschen ein Enzym, die Telomerase, reaktivieren, um den Verlust von Telomeren zu kompensieren und so mit immortal werden (siehe Shay und Bacchetti in European Journal of Cancer, 33., 787–791 (1997)).

Die Telomerase des Menschen ist ein Ribonukleoprotein (RNP) das sich aus mindestens einer katalytischen Untereinheit (hTERT), sowie einer RNA (hTR) zusammensetzt. Beide Komponenten wurden molekular kloniert und charakterisiert (Zitate). Biochemisch ist Telomerase eine reverse Transkriptase, die einen Sequenzabschnitt in hTR als Matrize verwendet, um einen Strang der telomeren DNA zu synthetisieren (Morin in Cell 59, 521–529 (1989)). Methoden, Telomeraseaktivität zu identifizieren, als auch Methoden für die Diagnose und Therapie replikativer Seneszenz und Immortalität durch Modulation der Telomere und Telomerase wurden beschrieben (Morin in Cell 59, 521–529 (1989); Kim et al. in Science 266, 2011–2014 (1994)).

Inhibitoren von Telomerase können zur Tumor-Therapie verwendet werden, da somatische Zellen, im Gegensatz zu Tumorzellen, nicht von Telomerase abhängig sind.

Ferner wird in der US-Patentschrift Nr. 3,940,422 u. a. die Verbindung trans-3,4-Dimethoxy-zimtsäure-N-anthransäureamid beschrieben, welche insbesondere antiallergische Eigenschaften aufweist.

Es wurde nun gefunden, daß die Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



deren Isomere, insbesondere deren trans-Isomere, und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze, überraschenderweise eine Hemmwirkung auf die Telomerase aufweisen.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C_{1–3}-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1–3}-Al-kyll-, C_{3–7}-Cycloalkyl- oder C_{1–3}-Alkoxygruppe oder auch, wenn R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, R₁ und R₂ zusammen eine gegebenenfalls durch eine C_{1–3}-Alkylgruppe substituierte n-C_{1–3}-Alkylengruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C_{1–5}-Alkylgruppe,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C_{1–6}-Alkyl-, C_{3–7}-Cycloalkyl-, Phenyl-, C_{1–3}-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1–3}-Al-kyll- oder C_{1–3}-Alkoxygruppe substituiert sein können,

eine Naphthylgruppe,

eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1–3}-Alkyl- oder C_{1–3}-Alkoxygruppe substituierte 5- oder 6gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C_{1–3}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1–3}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher ebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine

C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,
eine Phenylvinylgruppe oder
R₁ zusammen mit A und dem dazwischen liegenden Kohlenstoffatom eine C₅₋₇-Cycloalkylidengruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
und
B eine Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe, die jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, durch eine in-vivo in einer Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe substituiert sein können, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,
durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Formyl-, C₁₋₃-Alkylearbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Nitro-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,
durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxygruppe,
durch eine Amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Pyridyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils ein Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine C₁₋₇-Alkylgruppe, welche in 2- bis 5-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl amino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder Tetrazolylgruppe substituiert sein kann,
durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkyl amino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino- oder Phenylsulfonylaminogruppe substituierte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,
durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Trifluormethyl- oder Furylgruppe substituiert sein können, und
zusätzlich durch ein weiteres Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine weitere C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,
und die vorstehend erwähnten 6gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die vorstehend erwähnten 5gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5gliedrigen monocyclischen Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Furanylgruppe und durch eine weitere C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,
wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen zusätzlich durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können.
Unter einer in-vivo in einer Carboxygruppe überführbaren Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel

R_a-CO-O-(R_bCR_c)-OH,

in dem

R_a eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,
R_b ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und
R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,
unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe eine Carboxy-, Hydroxysulfonyl-, Phosphono-, Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonyl-amino-, Phenylsulfonylamo-, Benzylsulfonylamo-, Trifluormethylsulfonylamo-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe
und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl- oder R_a-CO-O-(R_bCR_c)-O-CO-Gruppe, in der R_a bis R_c

wie vorstehend erwähnt definiert sind,
zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die Verwendung der obigen Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I bei der Hemmung der Telomerase und die Herstellung eines entsprechenden Arzneimittels.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die neuen Carbonsäureamide der obigen allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche eine Hemmwirkung auf die Telomerase aufweisen, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

In den neuen Carbonsäureamiden der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe oder auch, wenn R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, R₁ und R₂ zusammen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-

15 Alkylgruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkylengruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß

20 A keine Phenylgruppe darstellt, die durch ein Halogenatom, durch eine Methyl-, Pentyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Phenylgruppe oder durch zwei C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert ist, wenn

R₃ ein Wasserstoffatom,

25 R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

und A keine Phenylgruppe darstellt, die durch eine Methyl- oder Phenylgruppe substituiert ist, wenn R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom,

30 R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

eine Naphthylgruppe,

eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

35 eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte 5- oder 6gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher ebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine Phenylvinylgruppe oder

40 R₁ zusammen mit A und dem dazwischen liegenden Kohlenstoffatom eine C₅₋₇-Cycloalkylidengruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-

Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und B eine Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe, die jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe substituiert sein können, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich

45 durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Formyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C1<-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Nitro-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Al-kylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,

50 durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxygruppe,

durch eine Amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Pyridyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils ein Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine C₁₋₇-Alkylgruppe, welche in 2- bis 5-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder Tetrazolylgruppe substituiert sein kann,

55 durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkyl amino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino- oder Phenylsulfonylaminogruppe substituierte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Trifluormethyl- oder Furylgruppe substituiert sein können, und

60 zusätzlich durch ein weiteres Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine weitere C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

und die vorstehend erwähnten 6gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die vorstehend erwähnten 5gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein

Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5gliedrigen monocyclischen Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Furanylgruppe und durch eine weitere C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,
wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen zusätzlich durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,
deren Isomere und deren Salze.

5

10

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen B und R₁ bis R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind und
A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß
A keine Phenylgruppe, die durch Halogenatome, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, keine 4-Biphenyl- oder Pentylphenylgruppe darstellt, wenn

15

R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe,
R₃ ein Wasserstoffatom,
R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder
R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und
B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,
eine Naphthylgruppe,
eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte 5- oder 6gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher ebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,
eine Phenylvinylgruppe oder

20

R₁ zusammen mit A und dem dazwischen liegenden Kohlenstoffatom eine C₅₋₇-Cycloalkylidengruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, bedeuten,

25

insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen

30

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,
R₂ ein Wasserstoffatom oder R₁ und R₂ zusammen eine Methylengruppe, wenn R₄ und R₅ gleichzeitig jeweils ein Wasserstoffatom darstellen,
R₃ ein Wasserstoffatom,

40

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,
A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder Trifluormethylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, mit der Maßgabe, daß

45

A keine Phenylgruppe, die durch Halogenatome oder C₁₋₄-Alkylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, keine 4-Biphenyl- oder Pentylphenylgruppe darstellt, wenn

50

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,
R₂ ein Wasserstoffatom,
R₃ ein Wasserstoffatom,
R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder

55

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und
B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,
eine Naphthylgruppe,
eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

60

eine Benzothienylgruppe und
B eine Pheny-, Naphthyl-, Thienyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch eine Carboxygruppe substituiert sind, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe,
durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxygruppe,
durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte N-Methyl-N-(n-C₂₋₃-alkyl)-amino-
gruppe,
durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

65

DE 199 35 219 A 1

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe und zusätzlich durch ein weiteres Fluoratom, durch eine weitere C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,
bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

- 5 Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
 R₁ eine Methylgruppe,
 R₂ ein Wasserstoffatom,
 R₃ ein Wasserstoffatom,
 R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,
 10 A eine durch zwei Chlor- oder Bromatome oder durch ein Chloratom und ein Bromatom substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl-, 2-Oxo-chroman-, 2-Oxo-chromen- oder Benzothienylgruppe mit der Maßgabe, daß
 A keine Phenylgruppe, die durch Halogenatome disubstituiert ist, darstellt, wenn
 R₁ eine Methylgruppe,
 R₂ ein Wasserstoffatom,
 15 R₃ ein Wasserstoffatom,
 R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder
 R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und
 B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,
 und B eine 2-Carboxy-phenyl-, 2-Carboxy-thienyl- oder 2-Carboxy-pyridinylgruppe bedeuten, wobei die vorstehend erwähnte 2-Carboxy-phenylgruppe zusätzlich im Phenilkern
 durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
 durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy- oder Morphinogruppe,
 durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxygruppe,
 durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte N-Methyl-N-(n-C₂₋₃-alkyl)-amino-
 25 gruppe,
 durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe und
 zusätzlich durch ein weiteres Fluoratom oder durch eine weitere Methoxygruppe substituiert sein kann,
 deren Isomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

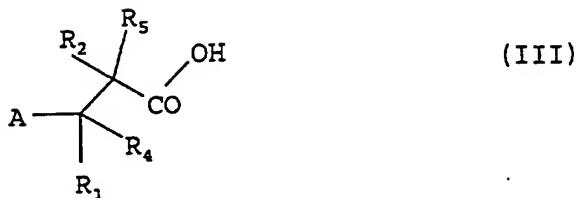
- 30 (1) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid,
 (2) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid,
 (3) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluorophenyl)-amid,
 (4) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-difluor-phenyl)-amid,
 (5) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-fluorophenyl)-amid,
 35 (6) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methoxy-5-methyl-phenyl)-amid,
 (7) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,
 (8) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-dimethylamino-phenyl)-amid,
 (9) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-hydroxy-phenyl)-amid,
 (10) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-thiophen-4-yl)-amid,
 40 (11) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(imidazol-1-yl)-phenyl]-amid,
 (12) trans-3-(2-Oxo-2-H-chromen-3-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid,
 (13) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(imidazol-1-yl)-5-fluor-phenyl]-amid,
 (14) trans-3-(Benzthiophen-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxyphenyl)-amid,
 (15) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methansulfonyloxy-phenyl)-amid,
 45 (16) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(2-N,N-dimethylamino-ethyloxy)-phenyl]-amid,
 (15) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4-carboxy-pyridin-3-yl)-amid und
 (16) trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid
 sowie deren Salze.

Die Carbonsäureamide der obigen allgemeinen Formel I erhält man beispielsweise nach folgenden an und für sich bekannten Verfahren:

a. Acylierung eines Amins der allgemeinen Formel



- 60 in der
 R₃ und B wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



5

in der

 R_1, R_2, R_4, R_5 und A wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivate.

10

Die Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

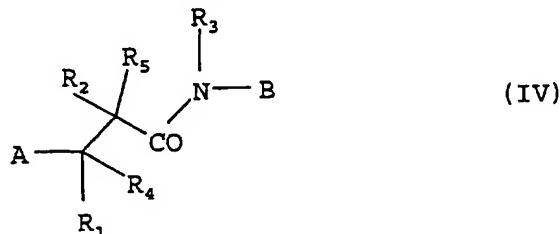
15

Die Acylierung kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxybenztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

20

b. Zur Herstellung eines Carbonsäureamids der allgemeinen Formel I, das eine Carboxygruppe enthält:
Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel

25



30

in der

R_1 bis R_5 , A und B mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert sind, daß A oder B oder A und B eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthalten, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält.

40

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, deren Ester mit tertiären Alkoholen, z. B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und deren Ester mit Aralkanolen, z. B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

45

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isoopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

50

Die Überführung einer tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylgruppe in eine Carboxygruppe kann auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, durchgeführt werden.

55

Die Überführung einer Benzyloxy- oder Benzyloxycarbonylgruppe in eine Carboxygruppe kann auch hydrogenatisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperatur 65

raturen zwischen 0 und 50°C, z. B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Hydroxygruppe enthält, so kann diese mittels eines Sulfonylhalogenids in eine entsprechende Sulfonyloxyverbindung übergeführt werden, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cyanogruppe enthält, so kann diese mittels Stickstoffwasserstoff-säure in eine entsprechende Tetrazolylverbindung übergeführt werden, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe mit einem basischen Wasserstoffatom enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechend acyierte Verbindung oder in eine entsprechende Pro-Drug-Verbindung übergeführt werden, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese in eine Verbindung, die eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält, übergeführt werden.

Die nachträgliche Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Tetrazolgruppe enthält, wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 80 und 150°C, vorzugsweise bei 120 und 130°C, durchgeführt. Hierbei wird zweckmäßigerweise die erforderliche Stickstoffwasserstoffsäure während der Umsetzung aus einem Alkaliazid, z. B. aus Natriumazid, in Gegenwart einer schwachen Säure wie Ammoniumchlorid freigesetzt. Die Umsetzung kann auch mit einem anderen Salz oder Derivat der Stickstoffwasserstoffsäure, vorzugsweise mit Aluminiumazid oder Tributylzinnazid, erfolgen, wobei man dann die gegebenenfalls so erhaltene Tetrazolverbindung aus dem im Reaktionsgemisch enthaltenem Salz durch Ansäuern mit einer verdünnten Säure wie 2N Salzsäure oder 2N Schwefelsäure freisetzt.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung oder die nachträgliche Überführung in eine entsprechende Pro-Drug-Verbindung wird vorzugsweise mit einem entsprechenden Säurehalogenid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Überführung einer Carboxygruppe in eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe wird vorzugsweise durch Veresterung mit einem entsprechenden Alkohol oder durch Alkylierung der Carboxygruppe durchgeführt. Hierbei wird die Veresterung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Salzsäure, Schwefelsäure, Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorosilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyldiimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, und die Alkylierung mit einem entsprechenden Halogenid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, und als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes

erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether. 5

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C. 10

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IV sind teilweise literaturbekannt, dies können jedoch nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (siehe beispielsweise Fulton et al. in J. chem. Soc. 1939, Seite 200, S. Sano et al. in Chem. Commun. E, Seite 539 (1997) und D. H. Klaubert et al. in J. Med. Chem. 24, 742–748 (1981)). 15

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 stereogenen Zentren auf Grund ihrer physikalisch chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können. 20

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. 25

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht. 30

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze, eine Hemmungswirkung auf die Telomerase auf. 35

Die Hemmungswirkung der Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I auf die Telomerase wurde wie folgt untersucht:

Material und Methoden

1. Herstellung von Kernextrakten aus HeLa Zellen

Die Herstellung von Kernextrakten erfolgte in Anlehnung an Dignam (Dignam et al. in Nucleic Acids Res. 11, 1475–1489 (1983)). Alle Arbeitsschritte wurden bei 4°C durchgeführt, alle Geräte sowie Lösungen waren auf 4°C vorgekühlt. Mindestens 1×10^9 in Suspensionskultur wachsende HeLa-S3 Zellen (ATCC Katalognummer CCL-2.2) wurden durch Zentrifugation für 5 Minuten bei $1000 \times g$ geerntet und einmal mit PBS Puffer gewaschen (140 mM KCl; 2.7 mM KCl; 8.1 mM Na_2HPO_4 ; 1.5 mM KH_2PO_4). Nach Bestimmen des Zellvolumens wurden die Zellen im 5fachen Volumen hypotonischen Puffer (10 mM HEPES/KOH, pH 7.8; 10 mM KCl; 1.5 mM MgCl_2) suspendiert und anschließend für 10 Minuten bei 4°C belassen. Nach Zentrifugation für 5 Minuten bei $1000 \times g$ wurde das Zellpellet im 2fachen Volumen hypotonischen Puffer in Gegenwart von 1 mM DTE und 1 mM PMSF suspendiert und mit einem Dounce-Homogenisator aufgebrochen. Das Homogenat wurde mit 0.1 Volumen 10fach Salzpuffer (300 mM HEPES/KOH, pH 7.8; 1.4 M KCl; 30 mM MgCl_2) isotonisch eingestellt. Die Zellkerne wurden mittels Zentrifugation von den Bestandteilen des Zytoplasmas abgetrennt und anschließend im 2fachen Volumen Kernextraktionspuffer (20 mM HEPES/KOH, pH 7.9; 420 mM KCl; 1.5 mM MgCl_2 ; 0.2 mM EDTA; 0.5 mM DTE; 25% Glyzerin) suspendiert. Die Kerne wurden mit einem Dounce-Homogenisator aufgebrochen und für 30 Minuten bei 4°C unter schwachem Rühren inkubiert. Nicht-lösliche Bestandteile wurden durch Zentrifugation für 30 Minuten bei 10.000 UPM (SS-34 Rotor) abgetrennt. Anschließend wurde der Kernextrakt für 4–5 Stunden gegen Puffer AM-100 (20 mM Tris/HCl, pH 7.9; 100 mM KCl; 0.1 mM EDTA; 0.5 mM DTE; 20% Glyzerin) dialysiert. Die erhaltenen Kernextrakte wurden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -80°C gelagert. 40

2. Telomerase Test

Die Aktivität von Telomerase in Kernextrakten aus HeLa Zellen wurde in Anlehnung an Morin bestimmt (Morin in Cell 59, 521–529 (1989)). Der Kernextrakt (bis zu 20 µl pro Reaktion) wurde in einem Volumen von 40 µl in Gegenwart von 25 mM Tris/HCl pH 8.2, 1.25 mM dATP, 1.25 mM TTP, 6.35 µM dGTP, 15 µCi $\alpha^{32}\text{P}$ -dGTP (3000 Ci/mmol), 1 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 1.25 mM Spermidin, 0.25 U RNasin, sowie 2.5 µM eines Oligonukleotid-Primers (zum Beispiel TEA-fw [CAT ACT GGC GAG CAG AGT T], oder TTA GGG TTA GGG TTA GGG) für 120 Minuten bei 30°C inkubiert (= Telomeraseraktion). Sollte die Inhibitionskonstante potentieller Telomerase-Inhibitoren bestimmt werden, 45

DE 199 35 219 A 1

so wurden diese noch zusätzlich jeweils im Konzentrationsbereich von 1 nM bis 100 μ M zur Telomerasereaktion zugesetzt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zusatz von 50 μ l RNase Stop Puffer (10 mM Tris/HCl, pH 8.0; 20 mM EDTA; 0.1 mg/ml RNase A 100 U/ml RNase T1; 1000 cpm eines α -³²P-dGTP markierten, 430 bp DNA-Fragmentes) beendet und für weitere 15 Minuten bei 37°C inkubiert. Im Reaktionsansatz vorhandene Proteine wurden durch Zusatz von 50 μ l Proteinase K Puffer (10 mM Tris/HCl, pH 8.0; 0.5% SDS; 0.3 mg/ml Proteinase K) und einer anschließenden Inkubation für 15 min bei 37°C gespalten. Die DNA wurde durch 2fache Phenol-Chloroform Extraktion gereinigt und durch Zusatz von 2.4 M Ammoniumacetat; 3 μ g tRNA und 750 μ l Ethanol gefällt. Anschließend wurde die präzipitierte DNA mit 500 μ l 70% Ethanol gewaschen, bei Raumtemperatur getrocknet, in 4 μ l Formamid Probenpuffer (80% (V/V) Formamid; 50 mM Tris-Borat, pH 8.3; 1 mM EDTA; 0.1 (w/v) Xylen Cyanol; 0.1% (w/V) Bromphenolblau) aufgenommen und auf einem Sequenzgel (8% Polyacrylamid, 7 M Harnstoff, 1 x TBE Puffer) elektrophoretisch aufgetrennt. Die durch Telomerase in Abwesenheit oder Anwesenheit potentieller Inhibitoren synthetisierte DNA wurde mittels Phospho-Imager Analyse (Molecular Dynamics) identifiziert und quantifiziert und auf diese Weise die Inhibitorkonzentration ermittelt, die die Telomerase-Aktivität zu 50% inhibiert (IC_{50}). Hierbei diente das mit dem RNase Stop Puffer zugesetzte, radioaktiv markierte, DNA Fragment als interne Kontrolle für die Ausbeute.

15 In der folgenden Tabelle sind beispielhaft die IC_{50} -Werte einiger Inhibitoren aufgeführt:

Beispiel-Nr.	IC_{50} [μ M]
10	5.0
17	1.0
18	0.04
28	0.035
29	0.55

Vorstehend wurden folgende Abkürzungen verwendet:

bp = Basenpaare

30 DNA = Desoxyribonucleinsäure

DTE = 1,4-Dithioerythrit

dATP = Desoxyadenosintriphosphat

dGTP = Desoxyguanosintriphosphat

EDTA = Ethylendiamin-tetraessigsäure

35 EGTA = Ethylenglykol-bis-(2-aminoethyl)-tetraessigsäure

HEPES = 4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-ethansulfonsäure

PMSF = Phenylmethansulfonylfluorid

RNase = Ribonuclease

Rnasin® = Ribonuclease-Inhibitor (Promega GmbH, Mannheim)

40 tRNA = transfer-Ribonucleinsäure

TTP = Thymidintriphosphat

TRIS = Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan

TBE = TRIS-borat-EDTA

UpM = Umdrehungen pro Minute

45 Auf Grund ihrer biologische Eigenschaften eignen sich die Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch eine erhöhte Telomerase-Aktivität gekennzeichnet sind. Das sind z. B. Tumorerkrankungen wie Karzinome, Sarkome sowie Leukämien einschließlich Hautkrebs (z. B. Plattenepithelkarzinom, Basaliom, Melanom), Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Speiseröhrenkarzinom, Kehlkopfkarzinom, Mundhöhlenkarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Magenkarzinom, Kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom, Bauchspeicheldrüsenkarzinom Leberkarzinom, Brustkarzinom, Uteruskarzinom, Vaginalkarzinom, Ovarialkarzinom, Prostatakarzinom, Hodenkarzinom, Blasenkarzinom, Nierenkarzinom, Wilms Tumor, Retinoblastom, Astrocytom, Oligodendrogliom, Meningiom, Neuroblastom, Myelom, Medulloblastom, Neurofibrosarkom, Thymom, Osteosarkom, Chondrosarkom, Ewing Sarkom, Fibrosarkom, Histiozytom, Dermatoffbrosarkom, Synovialom, Leiomyosarkom, Rhabdomyosarkom, Liposarkom, Hodgkin Lymphom, Non-Hodgkin Lymphom, 50 chronische myeloische Leukämie, chronische lymphatische Leukämie, akute promyelozytische Leukämie, akute lymphoblastische Leukämie und akute myeloische Leukämie.

55 Außerdem können die Verbindungen auch zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die eine erhöhte Zellteilungsrate bzw. erhöhte Telomerase-Aktivität aufweisen, wie z. B. epidermale Hyperproliferation (Psoriasis), entzündliche Prozesse (Rheumatoide Arthritis), Erkrankungen des Immunsystems etc.

60 Die Verbindungen sind auch nützlich zur Behandlung von parasitischen Erkrankungen in Mensch und Tier, wie z. B. Wurm- oder Pilzerkrankungen sowie Erkrankungen, die durch protozoische Pathogene hervorgerufen werden, wie z. B. Zooflagellata (Trypanosoma, Leishmania, Giardia), Rhizopoda (Entamoeba spec.), Sporozoa (Plasmodium spec., Toxoplasma spec.), Ciliata etc.

65 Hierzu können die Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gegebenenfalls in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen und Therapieformen, die eine Verminderung der Tumorgroße erzielen, angewendet und in die üblichen galenischen Anwendungsformen eingearbeitet werden. Diese können beispielsweise in der Tumorthерapie in Monotherapie oder in Kombination mit Bestrahlung, chirurgischen Eingriffen oder anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z. B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z. B. Pa-

DE 199 35 219 A 1

clitaxel, Vinblastin), Zellzyklusinhibitoren (z. B. Flavopyridol), Inhibitoren der Signaltransduktion (z. B. Farnesyltransferase Inhibitoren), mit Nukleinsäure interagierenden Verbindungen (z. B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z. B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z. B. 5-FU etc.), Zytokinen (z. B. Interferonen), Tumorvakzinen, Antikörpern etc. verwendet werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die Tagesdosis beträgt hierbei 20 bis 600 mg per os oder intravenös, verteilt auf ein- bis viermal täglich. Hierzu lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit den oben erwähnten anderen Wirkstoffen zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgende Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

trans-3-Nitrozimtsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid

965 mg (5.0 mMol) trans-3-Nitrozimtsäure werden in 3 ml Thionylchlorid nach Zugabe von einem Tropfen Dimethylformamid 20 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird bis zur Trockne im Vakuum eingedampft und das so erhaltene Säurechlorid in 10 ml Dioxan gelöst. Diese Lösung wird unter Rühren bei Raumtemperatur langsam zu einer Lösung von 756 mg (5.0 mMol) Anthranilsäuremethylester und 1.5 ml Triethylamin in 10 ml Dioxan getropft. Nach einer Stunde wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand in ca. 10 ml Wasser aufgerührt, dann abfiltriert und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Dichlormethan/Petrolether = 2 : 1).

Ausbeute: 990 mg (61% der Theorie),

C₁₇H₁₄N₂O₅ (326.32)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Petrolether = 2 : 1) R_f-Wert: 0.88 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
Massenspektrum: M⁺ = 326

Beispiel 2

trans-3-Nitrozimtsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

500 mg (1.53 mMol) trans-3-Nitrozimtsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid werden in einer Mischung aus 20 ml Methanol und 8 ml 2N Natronlauge zwei Stunden lang bei 50°C gerührt. Dann wird das Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit ca. 150 ml Wasser verdünnt und unter Rühren auf ca. pH 2.5 eingestellt. Das danach ausfallende Produkt wird abgesaugt, mit ca. 10 ml Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 420 mg (88% der Theorie),

C₁₆H₁₂N₂O₅ (312.29)

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 311

Beispiel 3

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(3-ethoxycarbonylphenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure und 3-Amino-benzoësäure-ethylester

Ausbeute: 29% der Theorie,

C₁₉H₁₇Cl₂NO₃ (378.27)

R_f-Wert: 0.84 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 377/379/381

Beispiel 4

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(3-ethoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 69% der Theorie,

C₁₇H₁₃Cl₂NO₃ (350.21)

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 349/351/353

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 5

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(4-ethoxycarbonylphenyl)-amid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure und 4-Aminobenzoësäureethylester
Ausbeute: 16% der Theorie,
 $C_{19}H_{17}Cl_2NO_3$ (378.27)
 R_f -Wert: 0.46 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2 : 1)
Massenspektrum: $M^+ = 377/379/381$

10

Beispiel 6

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(4-carboxy-phenyl)-amid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(4-ethoxycarbonyl-phenyl)-amid und
Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 78% der Theorie,
 $C_{17}H_{13}Cl_2NO_3$ (350.21)
 R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
20 Massenspektrum: $M^+ = 349/351/353$

Beispiel 7

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(5-chlor-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid

- 25 Hergestellt analog Beispiel 1 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure und 2-Amino-4-chlor-benzoësäuremethylester.
Ausbeute: 33% der Theorie,
 $C_{18}H_{14}Cl_3NO_3$ (398.69)
30 R_f -Wert: 0.43 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2 : 1)
Massenspektrum: $M^+ = 397/399/401$

Beispiel 8

35 trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-chlor-phenyl)-amid

- Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(5-chlor-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 69% der Theorie,
 $C_{17}H_{12}Cl_2NO_3$ (384.66)
40 R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum: $M^+ = 383/385/387$

Beispiel 9

45 trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid

- Hergestellt analog Beispiel 1 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure und 2-Amino-benzoësäuremethylester.
Ausbeute: 73% der Theorie,
 $C_{18}H_{15}Cl_2NO_3$ (364.23)
50 R_f -Wert: 0.39 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2 : 1)
Massenspektrum: $M^+ = 363/365/367$

Beispiel 10

55 trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

- Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 76% der Theorie,
 $C_{17}H_{13}Cl_2NO_3$ (350.20)
60 R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum: $M^+ = 349/351/353$

65

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 11

trans-4-n-Pentylzimtsäure-N-(2-carboxy-5-chlor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-4-n-Pentylzimtsäure-N-(5-chlor-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol. 5
 Ausbeute: 71% der Theorie,
 $C_{21}H_{22}ClNO_3$ (371.86)
 R_f -Wert: 0.33 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 371/373$ 10

Beispiel 12

trans-4-n-Pentylzimtsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-4-n-Pentylzimtsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol. 15
 Ausbeute: 77% der Theorie,
 $C_{21}H_{22}NO_3$ (337.42)
 R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1) 20
 Massenspektrum: $M^+ = 337$

Beispiel 13

trans-3-(4-Trifluormethylphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(4-Trifluormethylphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol. 25
 Ausbeute: 31% der Theorie,
 $C_{18}H_{14}F_3NO_3$ (349.32)
 R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 349$ 30

Beispiel 14

trans-3-(Biphenyl-4-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Biphenyl-4-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol. 35
 Ausbeute: 11% der Theorie,
 $C_{23}H_{19}NO_3$ (357.41)
 R_f -Wert: 0.38 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 357$ 40

Beispiel 15

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-methyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol. 50
 Ausbeute: 20% der Theorie,
 $C_{18}H_{15}Cl_2NO_3$ (364.24)
 R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 363/365/367$ 55

Beispiel 16

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol. 60
 Ausbeute: 54% der Theorie,
 $C_{19}H_{17}Cl_2NO_5$ (410.27)
 R_f -Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1) : 0.31
 Massenspektrum: $M^+ = 409/411/413$ 65

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 17

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methoxy-5-methyl-phenyl)-amid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(4-methoxy-2-methoxycarbonyl-5-methyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
Ausbeute: 44% der Theorie,
 $C_{19}H_{17}Cl_2NO_4$ (394.26)
 R_f -Wert: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
- 10 Massenspektrum: $M^+ = 393/395/397$

Beispiel 18

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Na-tronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 18% der Theorie,
 $C_{21}H_{17}NO_3$ (331.38)
20 R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum: $M^+ = 331$

Beispiel 19

25 trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methylphenyl)-amid

- Hergestellt analog Beispiel 1 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure und o-Toluidin.
Ausbeute: 55% der Theorie,
 $C_{17}H_{15}Cl_2NO$ (320.23)
30 R_f -Wert: 0.63 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2 : 1)
Massenspektrum: $M^+ = 319/321/323$

Beispiel 20

35 trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(4-brom-2-carboxy-6-methyl-phenyl)-amid

- Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(4-brom-2-methoxycarbonyl-6-me-thyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
Ausbeute: 43% der Theorie,
40 $C_{18}H_{14}BrCl_2NO_3$ (443.15)
 R_f -Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum: $M^+ = 441/443/445$

Beispiel 21

45 trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(3-chlor-6-methylphenyl)-amid

- Hergestellt analog Beispiel 1 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure und 3-Chlor-6-methyl-anilin.
Ausbeute: 41% der Theorie,
50 $C_{17}H_{14}C_1NO$ (354.68)
 R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2 : 1)
Massenspektrum: $M^+ = 353/355/357$

Beispiel 22

55 trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(3-chlor-4,6-dimethoxy-phenyl)-amid

- Hergestellt analog Beispiel 1 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure und 3-Chlor-4,6-dimethoxy-anilin.
Ausbeute: 56% der Theorie,
 $C_{18}H_{16}C_1NO_3$ (400.71)
60 R_f -Wert: 0.36 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2 : 1)
Massenspektrum: $M^+ = 399/401/403$

Beispiel 23

65 trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-nitro-phenyl)-amid

- Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-nitro-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

DE 199 35 219 A 1

Ausbeute: 16% der Theorie,
 $C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_5$ (395.21)
 R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 394/396/398$

5

Beispiel 24

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-naphth-2-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(3-methoxycarbonyl-naphth-2-yl)-amid und Natronlauge in Methanol.

10

Ausbeute: 14% der Theorie,
 $C_{21}H_{15}Cl_2NO_3$ (400.27)
 R_f -Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 399/401/403$

15

Beispiel 25

trans-4-Chlorzimtsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

20

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-4-Chlorzimtsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 53% der Theorie,
 $C_{16}H_{12}ClNO_3$ (301.73)
 R_f -Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 301/303$

25

Beispiel 26

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-jod-phenyl)-amid

30

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-jodphenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 23% der Theorie,
 $C_{17}H_{12}Cl_2INO_3$ (476.11)
 R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 475/477/479$

35

Beispiel 27

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-chlor-phenyl)-amid

40

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-chlor-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

45

Ausbeute: 18% der Theorie,
 $C_{17}H_{12}Cl_3NO_3$ (384.66)
 R_f -Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 383/385/387$

50

Beispiel 28

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

55

Ausbeute: 59% der Theorie,
 $C_{23}H_{21}NO_5$ (391.43)
 R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 391$

60

Beispiel 29

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-chlor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-chlor-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

65

Ausbeute: 13% der Theorie,
 $C_{21}H_{16}ClNO_3$ (365.82)

DE 199 35 219 A 1

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum: M⁺ = 365/367

Beispiel 30

5

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methoxyphenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-methoxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

10 Ausbeute: 56% der Theorie,

C₂₂H₁₉NO₄ (361.40)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M = 361

15

Beispiel 31

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

577 mg (2.5 mMol) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, werden bei Raumtemperatur langsam unter Rühren in eine Lösung von 388 mg (2.5 mMol) 2-Amino-5-fluor-benzoësäure und 303 mg Triethylamin in 20 ml Tetrahydrofuran getropft. Es wird weitere 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1 bis 2% Ethanol).

Ausbeute: 180 mg (21% der Theorie),

25 C₂₁H₁₆FNO₃ (349.37)

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 349

Beispiel 32

30

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-naphth-2-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-methoxycarbonyl-naphth-2-yl)-amid und Natronlauge in Methanol.

35 Ausbeute: 50% der Theorie,

C₂₅H₁₉NO₃ (381.44)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 381

40

Beispiel 33

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-chlor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-chlor-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 27% der Theorie,

C₂₁H₁₆ClNO₃ (365.82)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 365/367

50

Beispiel 34

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methylphenyl)-amid

55 Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-methyl-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 34% der Theorie,

C₂₂H₁₉NO₃ (345.40)

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

60 Massenspektrum: M⁺ 345

Beispiel 35

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-acetylarnino-phenyl)-amid

65 Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-acetylarnino-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 29% der Theorie,

DE 199 35 219 A 1

$C_{23}H_{20}N_2O_4$ (388.43)
 R_f -Wert: 0.14 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 388$

Beispiel 36

5

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-brom-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-brom-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

10

Ausbeute: 10% der Theorie,

$C_{21}H_{16}BrNO_3$ (410.28)

R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

$M^+ = 409/411$

15

$(M-H)^- = 408/410$

Beispiel 37

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-pyridin-2-yl)-amid

20

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Aminonicotinsäure in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und N,N-Dimethyl-imidazolidinon unter Zusatz von Triethylamin.

25

Ausbeute: 18% der Theorie,

$C_{20}H_{16}N_2O_3$ (332.36)

R_f -Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum: $M^+ = 332$

Beispiel 38

30

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-pent-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus *trans*-3-(3,4-Dichlorphenyl)-pent-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

35

Ausbeute: 12% der Theorie,

$C_{20}H_{19}Cl_2NO_5$ (424.29)

R_f -Wert: 0.33 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: $M^+ = 423/425/427$

Beispiel 39

40

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-difluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-4,5-difluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

45

Ausbeute: 11% der Theorie,

$C_{21}H_{15}F_2NO_3$ (367.36)

R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1) Massenspektrum: $M^+ = 367$

Beispiel 40

50

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-3-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-6-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

55

Ausbeute: 16% der Theorie,

$C_{21}H_{16}FNO_3$ (349.37)

R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel; Essigester)

Massenspektrum: $M^+ = 349$

Beispiel 41

60

trans-3-(6-Methoxy-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-3-(6-Methoxy-naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

65

Ausbeute: 8% der Theorie,

$C_{22}H_{18}FNO_4$ (379.39)

DE 199 35 219 A 1

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 379

Beispiel 42

5 trans-3-(6-Methoxy-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(6-Methoxy-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 10% der Theorie,

10 C₂₄H₂₃NO₆ (421.46)

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 421

Beispiel 43

15

trans-3-(Benzofuran-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluorophenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Benzofuran-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

20 Ausbeute: 19% der Theorie,

C₁₉H₁₄FNO₄ (339.33)

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 339

Beispiel 44

25

trans-3-(Benzofuran-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Benzofuran-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-phenyl-2-methoxycarbonyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

30 Ausbeute: 27% der Theorie,

C₂₁H₁₉NO₆ (381.39)

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 381

35

Beispiel 45

40

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-(tetrazol-5-yl)-phenyl]-amid

a) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-cyanophenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-benzonitril in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 21% der Theorie,

45 C₂₁H₁₆N₂O (312.38)

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4 : 1)

b) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-(tetrazol-5-yl)-phenyl]-amid

50 312 mg (1.0 mMol) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-cyanophenyl)-amid werden zusammen mit 0.98 g (15 mMol) Natriumazid und 0.8 Ammoniumchlorid in 20 ml Dimethylformamid 16 Stunden lang bei 120°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen in ca. 300 ml Wasser eingerührt und diese Lösung mit Natriumchlorid gesättigt. Das dabei auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit ca. 10 ml Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 300 mg (84% der Theorie),

55 C₂₁H₁₇N₅O (355.41)

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 355

Beispiel 46

60

trans-3-(6,7,8,9-Tetrahydro-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(6,7,8,9-Tetrahydro-naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluorbenzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

65 Ausbeute: 16% der Theorie,

C₂₁H₂₀FNO₃ (353.40)

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 353

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 47

trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-acrylsäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoesäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. 5
 Ausbeute: 17% der Theorie,
 $C_{21}H_{16}FNO_3$ (349.37)
 R_f -Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 349$

Beispiel 48

trans-3-(3-Bromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluorphenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-3-(3-Bromphenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. 15
 Ausbeute: 35% der Theorie,
 $C_{17}H_{13}BrNO_3$ (378.20)
 R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 377/379$

Beispiel 49

trans-3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-3-(3,4-Dimethylphenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoesäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. 25
 Ausbeute: 52% der Theorie,
 $C_{19}H_{18}FNO_3$ (327.36)
 R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 327$

Beispiel 50

trans-3-(3-Pyridyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-3-(3-Pyridyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. 35
 Ausbeute: 8% der Theorie,
 $C_{16}H_{13}FN_2O_3$ (300.29)
 R_f -Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
 Massenspektrum: $(M-H)^- = 299$

Beispiel 51

trans-3-(4-Bromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-3-(4-Bromphenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoesäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. 45
 Ausbeute: 35% der Theorie,
 $C_{17}H_{13}BrNO_3$ (378.20)
 R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 377/379$

Beispiel 52

trans-3-(2, 4-Dimethyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-3-(2,4-Dimethylphenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoesäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. 60
 Ausbeute: 22% der Theorie,
 $C_{19}H_{18}FNO_3$ (327.36)
 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 327$

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 53

trans-3-(Naphth-1-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-1-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
Ausbeute: 24% der Theorie,
 $C_{21}H_{16}FNO_3$ (349.37)
 R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
- 10 Massenspektrum: $M^+ = 349$

Beispiel 54

trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
Ausbeute: 47% der Theorie,
 $C_{23}H_{21}NO_5$ (391.43)
20 R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum: $M^+ = 391$

Beispiel 55

trans-3-(4-Cyclohexyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

- 25 Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(4-Cyclohexyl-phenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
Ausbeute: 22% der Theorie,
 $C_{23}H_{24}FNO_3$ (381.45)
30 R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum: $M^+ = 381$

Beispiel 56

trans-3-(4-Cyclohexyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-di-methoxy-phenyl)-amid

- 35 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(4-Cyclohexyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-phenyl-2-methoxycarbonyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
Ausbeute: 38% der Theorie,
 $C_{25}H_{29}NO_5$ (423.50)
40 R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum: $M^+ = 423$

Beispiel 57

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-methyl-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

- 45 Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und N-Methyl-anthransäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
Ausbeute: 14% der Theorie,
 $C_{22}H_{19}NO_3$ (345.40)
 R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
50 Massenspektrum: $M^+ = 345$

Beispiel 58

trans-3-(Naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

- 55 Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-acrylsäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
Ausbeute: 26% der Theorie,
 $C_{20}H_{14}FNO_3$ (335.34)
 R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
60 Massenspektrum: $M^+ = 335$

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 59

trans-3-(Naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxyphenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol. 5
 Ausbeute: 34% der Theorie,
 $C_{22}H_{19}NO_5$ (377.40)
 R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 377$ 10

Beispiel 60

trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

a) trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäureethylester 15
 6.73 g (30 mMol) Phosphonoessigsäuretriethylester werden in 60 ml Dimethylformamid gelöst, dann 3.37 g (30 mMol) Kaliumtert.butylat hinzugefügt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 4.39 g (30 mMol) 4-Methylindan hinzugegeben und weitere zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf ca. 200 ml Wasser gegossen, mit Natriumchlorid gesättigt und dreimal mit Essigester extrahiert. 20
 Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Elutionsmittel: Petrolether mit 2% Essigester) gereinigt.
 Ausbeute: 1.7 g (26% der Theorie),
 $C_{14}H_{16}O_2$ (216.28)
 R_f -Wert: 0.78 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4 : 1) 25

b) trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäureethylester und Natronlauge in Methanol. 30
 Ausbeute: 91% der Theorie,
 $C_{12}H_{12}O_2$ (188.23)
 R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

c) trans-(4-Meithyl-indan-1-yliden)-essigsäurechlorid

941 mg (5 mMol) trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäure werden in 10 ml Thionylchlorid nach Zusatz von einem Tropfen Dimethylformamid 15 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Danach wird zur Trockne eingedampft und das so erhaltene Säurechlorid roh weiter umgesetzt. 40

d) trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)essigsäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoesäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. 45
 Ausbeute: 28% der Theorie,
 $C_{19}H_{16}FNO_3$ (325.35)
 R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 325$

Beispiel 61

50

trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäure-N-(4,5-dimethoxy-phenyl-2-methoxycarbonyl)-amid und Natronlauge in Methanol. 55
 Ausbeute: 64% der Theorie,
 $C_{21}H_{21}NO_5$ (367.41)
 R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 367$ 60

Beispiel 52

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-fluor-phe-nyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-4-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. 65
 Ausbeute: 11% der Theorie,
 $C_{21}H_{16}FNO_3$ (349.37)

DE 199 35 219 A 1

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum: M⁺ = 349

Beispiel 63

5

trans-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

10 Ausbeute: 27% der Theorie,

C₁₉H₁₈FNO₅ (359.36)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 359

15

Beispiel 64

trans-3-(4-Isobutyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(4-Isobutyl-phenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoesäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

20 Ausbeute: 38% der Theorie,

C₂₁H₂₂FNO₃ (355.42)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 355

25

Beispiel 65

trans-3-(4-Isobutyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

30 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(4-Isobutyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 22% der Theorie,

C₂₃H₂₇NO₅ (397.48)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

35 Massenspektrum: M⁺ = 397

Beispiel 66

trans-3-(Benzthiophen-3-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

40 Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Benzthiophen-3-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoesäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 19% der Theorie,

C₁₉H₁₄FNO₃S (355.40)

45 R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 355

Beispiel 67

50

trans-3-(Benzthiophen-3-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Benzthiophen-3-yl)-but-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

55 Ausbeute: 27% der Theorie,

C₂₁H₁₉NO₅S (397.46)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 397

Beispiel 68

60

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methoxy-5-methyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-methoxy-5-methyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

65 Ausbeute: 40% der Theorie,

C₂₃H₂₁NO₄ (375.43)

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 375

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 69

trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-essigsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

a) **trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-essigsäureethylester**

5

Hergestellt analog Beispiel 60a aus Phosphonoessigsäuretriethylester und 5,7-Dimethyl-1-tetralon.
Ausbeute: 22% der Theorie,

C₁₆H₂₀O₂ (244.34)

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 19 : 1)

10

b) **trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-essigsäure**

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-essigsäureethylester und Natronlauge in Methanol.

15

Ausbeute: 96% der Theorie,

C₁₄H₁₆O₂ (216.28)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

c) **trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-essigsäurechlorid**

20

Hergestellt analog Beispiel 60c aus trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-essigsäure und Thionylchlorid.

C₁₄H₁₅ClO (234.73)

25

d) **trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-essigsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid**

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-essigsäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

30

Ausbeute: 12% der Theorie,

C₂₁H₂₀FNO₃ (353.40)

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 353

Beispiel 70

35

trans-3-(Chinolin-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluorphenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Chinolin-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

40

Ausbeute: 13% der Theorie,

C₂₀H₁₅FN₂O₃ (350.35)

R_f-Wert: 0.14 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

M⁺ = 350

(M+H)⁺ = 351

(M-H)⁻ = 349

45

Beispiel 71

50

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

55

Ausbeute: 64% der Theorie,

C₂₅H₂₄N₂O₄ (416.48)

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 416

Beispiel 72

60

trans-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

65

Ausbeute: 73% der Theorie,

C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₄ (435.31)

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum:

 $M^+ = 434/436$ $(M+H)^+ = 435/437$ $(M-H)^- = 433/435$

5

Beispiel 73

trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxyphenyl)-amid

- 10 Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und Anthranilsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
 Ausbeute: 23% der Theorie,
 $C_{22}H_{19}NO_3$ (345.40)

 R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

- 15 Massenspektrum:

 $M^+ = 345$ $(M+H)^+ = 346$ $(M-H)^- = 344$

20

Beispiel 74

trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

- 25 Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
 Ausbeute: 18% der Theorie,
 $C_{22}H_{18}FNO_3$ (363.39)

 R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)Massenspektrum: $M^+ = 363$

30

Beispiel 75

trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-fluor-phenyl)-amid

- 35 Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-4-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
 Ausbeute: 32% der Theorie,

 $C_{22}H_{18}FNO_3$ (363.39) R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

- 40 Massenspektrum: $M^+ = 363$

Beispiel 76

trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

- 45 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
 Ausbeute: 67% der Theorie,

 $C_{24}H_{23}NO_5$ (405.45)

- 50 R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

 $M^+ = 405$ $(M+Na)^+ = 428$ $(M-H)^- = 404$

55

Beispiel 77

trans-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-dimethylamino-phenyl)-amid

- 60 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-ethoxycarbonyl-4-dimethylamino-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.
 Ausbeute: 47% der Theorie,

 $C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_3$ (393.27) R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

- 65 Massenspektrum:

 $M^+ = 392/394$ $(M+H)^+ = 393/395$ $(M-H)^- = 391/393$

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 78

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-dimethylmino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-ethoxycarbonyl-4-dimethylamino-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol. 5
 Ausbeute: 84% der Theorie,
 $C_{23}H_{22}N_2O_3$ (374. 44)
 R_f -Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1) 10
 Massenspektrum:
 $M^+ = 374$
 $(M-H)^- = 373$

Beispiel 79

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(n-pentyl)-N-(3-carboxy-4-amino-phenyl)-amid 15

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(n-pentyl)-N-(3-ethoxycarbonyl-4-amino-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol. 20
 Ausbeute: 65% der Theorie,
 $C_{26}H_{28}N_2O_3$ (416. 52)
 R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
 Massenspektrum:
 $M^+ = 416$
 $(M+H)^+ = 417$ 25
 $(M-H)^- = 415$

Beispiel 80

trans-3-(2,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid 30

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(2,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoesäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. 35
 Ausbeute: 16% der Theorie,
 $C_{17}H_{12}Cl_2FNO_3$ (368.19)
 R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum: $M^+ = 367/369/371$

Beispiel 81

trans-3-(2,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid 40

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(2,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol. 45
 Ausbeute: 97% der Theorie,
 $C_{19}H_{17}Cl_2NO_5$ (410.26)
 R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum:
 $M^+ = 409/411/413$ 50

Beispiel 82

trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoesäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. 55
 Ausbeute: 12% der Theorie,
 $C_{22}H_{18}FNO_3$ (363.39)
 R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum:
 $M^+ = 363$
 $(M-H)^- = 362$ 60

Beispiel 83

cis-2-Fluor-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid 65

Hergestellt analog Beispiel 31 aus cis-2-Fluor-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoe-

DE 199 35 219 A 1

säure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 9% der Theorie,

C₂₁H₁₅F₂NO₃ (367.36)

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

5 Massenspektrum:

M⁺ = 367

(M+H)⁺ = 368

(M-H)⁻ = 366

10

Beispiel 84

trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 48% der Theorie,

C₂₄H₂₃NO₅ (405.45)

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 406

20 (M+Na)⁺ = 428

(M-H)⁻ = 404

Beispiel 85

25 trans-2-Methoxy-3-(naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-2-Methoxy-3-(naphth-2-yl)-acrylsäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoesäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 29% der Theorie,

30 C₂₁H₁₆FNO₄ (365.36)

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

M⁺ = 365

(M-H)⁻ = 364

35

Beispiel 86

trans-2-Methoxy-3-(naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

40 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-2-Methoxy-3-(naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-methoxycarbonyl-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 75% der Theorie,

C₂₃H₂₁NO₆ (407.43)

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

45 Massenspektrum:

M⁺ = 407

(M-H)⁻ = 406

Beispiel 87

50

trans-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(cis-2-carboxy-cyclohexyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(cis-2-ethoxycarbonyl-cyclohexyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

55 Ausbeute: 96% der Theorie,

C₂₁H₂₃NO₃ (337.42)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum:

M⁺ = 337

60 (M+Na)⁺ = 360

(M-H)⁻ = 336

Beispiel 88

65 trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-benzyl-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-benzyl-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

DE 199 35 219 A 1

Ausbeute: 74% der Theorie,
 $C_{29}H_{26}N_2O_3$ (450.54)
 R_f -Wert: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum:
 $M^+ = 450$
 $(M-H)^- = 449$

5

Beispiel 89

10

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-[N-methyl-N-(2-(N,N'-dimethylamino)-ethyl)-amino]-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-[N-methyl-N-(2-(N,N'-dimethylamino)-ethyl)-amino]-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

15

Ausbeute: 69% der Theorie,
 $C_{26}H_{29}N_3O_3$ (431.54)
 R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4 : 1)
 Massenspektrum:
 $M^+ = 431$
 $(M+H)^+ = 432$
 $(M+Na)^+ = 454$
 $(M-H)^- = 430$

20

Beispiel 90

25

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(2phenylethyl)-amino-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(2-phenylethyl)-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

30

Ausbeute: 49% der Theorie,
 $C_{30}H_{28}N_2O_3$ (464.57)
 R_f -Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum:
 $M^+ = 464$
 $(M-H)^- = 463$

35

Beispiel 91

40

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-n-heptyl-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-n-heptyl-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

45

Ausbeute: 39% der Theorie,
 $C_{29}H_{34}N_2O_3$ (458.61)
 R_f -Wert: 0.39 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
 Massenspektrum:
 $M^+ = 458$
 $(M+H)^+ = 459$
 $(M+Na)^+ = 481$
 $(M-H)^- = 457$

50

Beispiel 92

55

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(3-pyridylmethyl)-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(3-pyridylmethyl)-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

60

Ausbeute: 41% der Theorie,
 $C_{28}H_{25}N_3O_3$ (451.53)
 R_f -Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
 Massenspektrum:
 $M^+ = 451$
 $(M+H)^+ = 452$ ($M-H^- = 450$)

65

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 93

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(2-pyrid-2-yl)-ethyl)-amino]-phenyl]-amid

5 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(2-pyrid-2-yl)-ethyl)-amino]-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 75% der Theorie,

C₂₉H₂₇N₃O₃ (465.56)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

10 Massenspektrum:

M⁺ = 465

(M+H)⁺ = 466

(M-H)⁻ = 464

15

Beispiel 94

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N-methyl-N-(3-(N,N'-dimethylamino)-propyl)-amino)-phenyl]-amid

20 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N-methyl-N-(3-(N,N'-dimethylamino)-propyl)-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 56% der Theorie,

C₂₇H₃₁N₃O₃ (445.57)

R_f-Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

25 Massenspektrum:

M⁺ = 445

(M+H)⁺ = 446

(M⁺Na)⁺ = 468

30

Beispiel 95

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-nitro-phenyl)-amid

35 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-nitro-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 48% der Theorie,

C₂₁H₁₆N₂O₅ (376.37)

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

40 M⁺ = 376

(M-H)⁻ = 375

Beispiel 96

45 trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-methansulfonylamino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-methansulfonylamino-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 87% der Theorie,

50 C₂₂H₂₀N₂O₅S (424.48)

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

M⁺ = 424

(M-H)⁻ = 423

55

Beispiel 97

5-Phenyl-penta-2,4-diensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

60 Hergestellt analog Beispiel 31 aus 5-Phenyl-penta-2,4-diensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 27% der Theorie,

C₁₈H₁₄FNO₃ (311.32)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

65 Massenspektrum:

M⁺ = 311

(M-H)⁻ = 310

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 98

trans-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoesäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. 5
Ausbeute: 16% der Theorie,
 $C_{17}H_{12}Cl_2FNO_3$ (368.19)
 R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum:
 $(M-H)^- = 366/368/370$

Beispiel 99

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-(N^+ -methyl- N^- -(2-methoxyethyl)-amino)-phenyl)-amid 15

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N^+ -methyl- N^- -(2-methoxyethyl)-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol. Ausbeute: 80% der Theorie,
 $C_{25}H_{26}N_2O_4$ (418.50) 20
 R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
Massenspektrum:
 $M^+ = 418$
 $(M+H)^+ = 419$
 $(M+Na)^+ = 441$
 $(M-H)^- = 417$ 25

Beispiel 100

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-benzolsulfonylamino-phenyl)-amid 30

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-benzolsulfonylamino-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
Ausbeute: 92% der Theorie,
 $C_{27}H_{22}N_2O_5S$ (486.55) 35
 R_f -Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum:
 $M^+ = 486$
 $(M-H)^- = 485$

Beispiel 101

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-aminosulfonyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-aminosulfonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol. 45
Ausbeute: 15% der Theorie,
 $C_{21}H_{18}N_2O_5S$ (410.45)
 R_f -Wert: 0.11 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1 : 1)
Massenspektrum:
 $M^+ = 410$
 $(M-H)^- = 409$ 50

Beispiel 102

3-(Naphth-2-yl)-butansäure-N-(2-carboxy-5-acetylamino-phenyl)-amid 55

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-(Naphth-2-yl)-butansäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-acetylamino-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
Ausbeute: 46% der Theorie,
 $C_{23}H_{22}N_2O_4$ (390.44) 60
 R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50 : 1)
Massenspektrum:
 $M^+ = 390$
 $(M+Na)^+ = 413$
 $(M-H)^- = 389$ 65

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 103

3-(Naphth-2-yl)-butansäure-N-(2-carboxy-5-benzoylamino-phenyl)-amid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-(Naphth-2-yl)-butansäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-benzoylamino-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
Ausbeute: 96% der Theorie,
 $C_{28}H_{24}N_2O_4$ (452.51)
 R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
- 10 Massenspektrum:
 $M^+ = 452$
 $(M+Na)^+ = 475$
 $(M-H)^- = 451$

15 Beispiel 104

trans-3-(Chinolin-3-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluorphenyl)-amid

- 20 Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Chinolin-3-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
Ausbeute: 19% der Theorie,
 $C_{20}H_{15}FN_2O_3$ (350.35)
 R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
- 25 Massenspektrum:
 $M+Na)^+ = 373$
 $(M-H)^- = 349$

Beispiel 105

30 trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2,5-dicarboxy-phenyl)-amid

- Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2, 5-dimethoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 88% der Theorie,
35 $C_{22}H_{17}NO_5$ (375.38)
 R_f -Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
- Massenspektrum:
 $M^+ = 375$
 $(M-H)^- = 374$

40 Beispiel 106

trans-3-(1-Methoxy-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxypenyl)-amid

- 45 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(1-Methoxy-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 96% der Theorie,
 $C_{22}H_{19}NO_4$ (361.40)
 R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
- 50 Massenspektrum:
 $M^+ = 361$
 $(M+Na)^+ = 384$ ($M-H$) $^- = 360$

Beispiel 107

55 trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-thiophen-3-yl)-amid

- Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-thiophen-3-yl)-amid und Natronlauge in Ethanol.
60 Ausbeute: 93% der Theorie,
 $C_{19}H_{15}NO_3S$ (337.40)
 R_f -Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
- Massenspektrum:
 $M^+ = 337$
 $(M+Na)^+ = 360$
 $(M-H)^- = 336$

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 108

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(2-cyanoethyl)-amine)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-(N-methyl-N-(2-cyanoethyl)-amino)-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. 5

Ausbeute: 16% der Theorie,

$C_{25}H_{23}N_3O_3$ (413.48)

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum:

$M^+ = 413$

$(M+Na)^+ = 436$

$(M-H)^- = 412$

10

Beispiel 109

15

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-hydroxyphenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 5-Hydroxy-anthraniësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. 20

Ausbeute: 34% der Theorie,

$C_{21}H_{17}NO_4$ (347.37)

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: $M^+ = 347$

$(M+Na)^+ = 370$

$(M-H)^- = 346$

25

Beispiel 110

30

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-sulfo-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-benzolsulfonsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. 35

Ausbeute: 43% der Theorie,

$C_{20}H_{17}NO_4S$ (367.43)

R_f -Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

$M^+ = 367$

$(M-H)^- = 366$

40

Beispiel 111

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-thiophen-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-methoxycarbonyl-thiophen-4-yl)-amid und Natronlauge in Ethanol. 45

Ausbeute: 88% der Theorie,

$C_{19}H_{15}NO_3S$ (337.40)

R_f -Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

$M^+ = 337$

$(M+Na)^+ = 360$

$(M-H)^- = 336$

50

Beispiel 112

55

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(4-nyanobutyl)-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(4-cyanobutyl)-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol. 60

Ausbeute: 90% der Theorie,

$C_{27}H_{27}N_3O_3$ (441.54)

R_f -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum:

$M^+ = 441$

$(M-H)^- = 440$

65

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 113

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-amino-phenyl)-amid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-amino-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
Ausbeute: 76% der Theorie,
 $C_{21}H_{18}N_2O_3$ (346.39)
 R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
- 10 Massenspektrum:
 $M^+ = 346$
 $(M-H)^- = 345$

Beispiel 114

- 15 trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(4-(tefrazol-5-yl)-butyl)-amino)-phenyl]-amid
a) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(4-(tefrazol-5-yl)-butyl)amino)-phenyl]-amid
20 Eine Lösung von 3.90 g (8.3 mMol) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(4-cyanobutyl)-amino)-phenyl)-amid, 9.75 g (150 mMol) Natriumazid und 8.02 g (150 mMol) Ammoniumchlorid in 70 ml Dimethylformamid wird sechs Stunden bei 130°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Reaktionsansatz mit ca. 150 ml Wasser verdünnt, dann mit Essigester extrahiert. Das aus dem Extrakt gewonnene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1 bis 5% Ethanol) gereinigt.
25 Ausbeute: 2.30 g (54% der Theorie),
 $C_{29}H_{32}N_6O_3$ (512.62)
 R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
Massenspektrum:
30 $M^+ = 512$
 $(M-H)^- = 511$
b) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(4-(tetrazol-5-yl)-butyl)-amino)-phenyl]-amid
35 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(4-(tefrazol-5-yl)-butyl)-amino)-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 87% der Theorie,
 $C_{27}H_{28}N_8O_3$ (484.56)
 R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1):0.22
40 Massenspektrum:
 $(M-H)^- = 483$

Beispiel 115

- 45 trans-3-(1-Brom-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid
Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(1-Brom-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
50 Ausbeute: 87% der Theorie,
 $C_{20}H_{14}BrNO_3$ (396.24)
 R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50 : 1)
Massenspektrum:
 $M^+ = 395/397$
55 $(M-H)^- = 394/96$

Beispiel 116

trans-3-(3,4-Difluorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

- 60 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Difluorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
Ausbeute: 54% der Theorie,
 $C_{17}H_{13}F_2NO_3$ (317.30)
65 R_f -Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
Massenspektrum:
 $M^+ = 317$
 $(M-H)^- = 316$

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 117

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(2-ethyl-4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(2-ethyl-4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol. 5

Ausbeute: 89% der Theorie,

$C_{27}H_{25}N_3O_3$ (439.52)

R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum:

$M^+ = 439$

$(M-H)^- = 438$

Beispiel 118

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(imidazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(imidazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

15

Ausbeute: 69% der Theorie,

$C_{24}H_{19}N_3O_3$ (397.44)

R_f -Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

20

Massenspektrum:

$M^+ = 397$

$(M+H)^+ = 398$

$(M-H)^- = 396$

Beispiel 119

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid

30

a) 2-Nitro-5-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-benzoësäuremethylester

Eine Lösung von 2.84 g (10 mMol) 3-Methoxycarbonyl-4-nitrophenylhydrazin, 1.0 g (10 mMol) Acetylaceton und 3.0 ml Triethylamin in 40 ml Methanol wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand in ca. 50 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und erneut eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Elutionsmittel: Dichlormethan) gereinigt.

35

Ausbeute: 1.50 g (55% der Theorie),

$C_{13}H_{13}N_3O_4$ (275.27)

40

R_f -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum: $(M+Na)^+ = 298$

b) 2-Amino-5-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-benzoësäuremethylester

45

Hergestellt durch katalytische Reduktion (Palladium, 10%ig auf Kohle) von 2-Nitro-5-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-benzoësäuremethylester in Methanol.

Ausbeute: 80% der Theorie,

$C_{13}H_{15}N_3O_2$ (245.28)

50

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

c) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(3,5-dimethyl-prazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-benzoësäuremethylester.

55

Ausbeute: 62% der Theorie,

$C_{27}H_{25}N_3O_3$ (439.52)

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

$M^+ = 439$

60

d) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

65

Ausbeute: 80% der Theorie,

$C_{26}H_{23}N_3O_3$ (425.49)

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

DE 199 35 219 A 1

Massenspektrum:

$M^+ = 425$

$(M-H)^- = 424$

5

Beispiel 120

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(3-methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 119 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(3-methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 84% der Theorie,

$C_{31}H_{25}N_3O_3$ (487.56)

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

15 $M^+ = 487$

$(M-H)^- = 486$

Beispiel 121

20 trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(3-trifluormethyl-5-(furan-1-yl)pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 119 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(3-trifluormethyl-5-(furan-1-yl)pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 81% der Theorie,

25 $C_{29}H_{20}F_3N_3O_4$ (531.50)

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

30 $M^+ = 531$

$(M-H)^- = 530$

Beispiel 122

trans-3-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

35 Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-acrylsäurechlorid und Anthranilsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 30% der Theorie,

$C_{19}H_{13}NO_5$ (335.31)

R_f -Wert: 0.33 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

40 Massenspektrum:

$M^+ = 335$

$(M-H)^- = 334$

Beispiel 123

45 trans-3-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxyphenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-but-2-ensäurechlorid und Anthranilsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

50 Ausbeute: 13% der Theorie,

$C_{20}H_{15}NO_5$ (349.35)

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum:

55 $M^+ = 349$

$(M+Na)^+$ = 372

$(M-H)^- = 348$

Beispiel 124

60 trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(3-methyl-5-tert.butyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 119 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(3-methyl-5-tert.butyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 66% der Theorie,

65 $C_{29}H_{29}N_3O_3$ (467.57)

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

$(M-H)^- = 466$

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 125

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-1H-pyrazol-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 4-Amino-1H-pyrazol-3-carbonsäure in Dimethylformamid unter Zusatz von Pyridin. 5

Ausbeute: 19% der Theorie,

$C_{28}H_{15}N_3O_3$ (321.34)

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

$M^+ = 321$

$(M-H)^- = 320$

Beispiel 126

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-benzolsulfonylaminocarbonyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Benzolsulfonylaminocarbonylanilin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Pyridin. 15

Ausbeute: 85% der Theorie,

$C_{27}H_{22}N_2O_4S$ (470.55)

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

$M^+ = 470$

$(M-H)^- = 469$

Beispiel 127

trans-3-(3-Methyl-benzthiophen-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3-Methyl-benzthiophen-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol. 30

Ausbeute: 71% der Theorie,

$C_{20}H_{17}NO_3S$ (351.43)

R_f -Wert: 0.34 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum:

$M^+ = 351$

$(M-H)^- = 350$

Beispiel 128

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methansulfonylaminocarbonyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 126 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Methansulfonylaminocarbonylanilin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Pyridin. 45

Ausbeute: 68% der Theorie,

$C_{22}H_{20}N_2O_4S$ (408.48)

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

$M^+ = 408$

$(M+Na)^+ = 431$

$(M-H)^- = 407$

Beispiel 129

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(2-phenylimidazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(2-phenyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol. 55

Ausbeute: 89% der Theorie,

$C_{30}H_{23}N_3O_3$ (473.54)

R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum:

$(M + H)^+ = 474$

$(M+Na)^+ = 496$

$(M-H)^- = 472$

Beispiel 130

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(2-methylbenzimidazol-1-yl)-1-phenyl]-amid

5 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(2-methyl-benzimidazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 87% der Theorie,

$C_{29}H_{23}N_3O_3$ (461.52)

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

10 Massenspektrum:

$(M+H)^+$ = 462

$(M+Na)^+$ = 484

$(M-H)^-$ = 460

Beispiel 131

15

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2, 3-dicarboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2, 3-dimethoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

20 Ausbeute: 80% der Theorie,

$C_{22}H_{17}NO_5$ (375.38)

R_f -Wert: 0.09 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum:

$(M+Na)^+$ = 398

25 $(M-H)^-$ = 374

Beispiel 132

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(imidazol-1-yl)-5-fluor-phenyl]-amid

30

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(imidazol-1-yl)-5-fluorphenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 62% der Theorie,

$C_{24}H_{18}FN_3O_3$ (415.43)

35 R_f -Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum:

M^+ = 415

$(M-H)^-$ = 414

40

Beispiel 133

trans-3-(Benzthiophen-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

45 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Benzthiophen-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 89% der Theorie,

$C_{19}H_{15}NO_3S$ (337.40)

R_f -Wert: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum:

$(M+Na)^+$ = 360

50 $(M-H)^-$ = 336

Beispiel 134

55

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methansulfonyloxy-phenyl)-amid

In eine Lösung von 0.21 g (0.605 mMol) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-hydroxy-phenyl)-amid in 15 ml 1N Natronlauge wurden unter Rühren bei Raumtemperatur langsam 0.5 ml (4.37 mMol) Methansulfonylchlorid zugetropft, wobei die Lösung durch Zugabe von Natronlauge stets alkalisch gehalten wurde. Nach vollständiger Umsetzung wurde mit 2N Salzsäure angesäuert, dann dreimal mit je 20 ml Essigester extrahiert, die Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 2 bis 3% Ethanol).

Ausbeute: 35% der Theorie,

$C_{22}H_{19}NO_6S$ (425.46)

65 R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

M^+ = 425

$(M-H)^-$ = 424

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 135

trans-3-(6-Fluor-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus *trans*-3-(6-Fluor-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol. 5
Ausbeute: 91% der Theorie,
 $C_{20}H_{14}FNO_3$ (335.34)
 R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1) 10
Massenspektrum:
 $(M+H)^+ = 336$
 $(M+Na)^+ = 358$
 $(M-H)^- = 334$

Beispiel 136

trans-2-Methyl-3-(6-fluor-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus *trans*-2-Methyl-3-(6-fluornaphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol. 20
Ausbeute: 82% der Theorie,
 $C_{21}H_{15}FNO_3$ (349.37)
 R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum:
 $M^+ = 349$ 25
 $(M-H)^- = 348$

Beispiel 137

trans-3-(6-Fluor-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4-fluorphenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-3-(6-Fluor-naphth-2-yl)-acrylsäurechlorid und 4-Fluoranthranilsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Pyridin. 30
Ausbeute: 14% der Theorie,
 $C_{20}H_{13}F_2NO_3$ (353.32)
 R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum:
 $M^+ = 353$ 35
 $(M-H)^- = 352$ 40

Beispiel 138

trans-2-Methyl-3-(6-fluor-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus *trans*-2-Methyl-3-(6-fluornaphth-2-yl)-acrylsäurechlorid und 4-Fluoranthranilsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Pyridin. 45
Ausbeute: 20% der Theorie,
 $C_{21}H_{15}F_2N_3$ (367.36)
 R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1) 50
Massenspektrum:
 $M^+ = 367$
 $(M-H)^- = 366$

Beispiel 139

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(2-N,N-dimethylamino-ethyloxy)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(2-N,N-dimethylamino-ethyloxy)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol. 60
Ausbeute: 20% der Theorie,
 $C_{25}H_{26}N_2O_4$ (418.50)
Massenspektrum:
 $M^+ = 418$
 $(M-H)^- = 417$ 65

DE 199 35 219 A 1

Beispiel 140

3-(Naphth-2-yl)-butansäure-N-(2-carboxy-phenyl-amid)

- 5 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-(Naphth-2-yl)-butansäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
Ausbeute: 83% der Theorie,
 $C_{21}H_{19}NO_3$ (333.39)
 R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
- 10 Massenspektrum:
 $(M+H)^+$ = 334
 $(M+Na)^+$ = 456
 $(M-H)^-$ = 332

15 Beispiel 141

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-methylen-dioxid-phenyl)-amid

- 20 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4,5-methylendioxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
Ausbeute: 95% der Theorie,
 $C_{22}H_{17}NO_5$ (375.38)
 R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 374

25 Beispiel 142

trans-3-(Naphth-2-yl)-cyclopropancarbonsäure-N-(2-carboxyphenyl-amid)

- 30 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-cyclopropancarbonsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
Ausbeute: 59% der Theorie
 $C_{21}H_{17}NO_3$ (331.38)
 R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
- 35 Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 330

Beispiel 143

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-jodphenyl)-amid

- 40 Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 4-Jod-antranilsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
Ausbeute: 32% der Theorie,
 $C_{21}H_{16}INO_3$ (457.27)
45 R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50 : 1)
Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 456

Beispiel 144

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4-carboxy-pyridin-3-yl)-amid

- 50 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4-methoxycarbonyl-pyridin-3-yl)-amid und Natronlauge in Methanol.
Ausbeute: 26% der Theorie,
 $C_{20}H_{16}N_2O_3$ (332.36)
55 R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
Massenspektrum:
 $(M+Na)^+$ = 355
 $(M-H)^-$ = 331

60 Beispiel 145

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(morpholin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid

- 65 Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(morpholin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.
Ausbeute: 90% der Theorie,
 $C_{26}H_{24}N_2O_5$ (44.49)

DE 199 35 219 A 1

R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)

Massenspektrum:

$M^+ = 444$

$(M-H)^- = 443$

$(M+Na)^+ = 467$

5

Beispiel 146

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-ethyl-N-methyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

10

Hergestellt analog Beispiel 2 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-ethyl-N-methyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 71% der Theorie,

$C_{25}H_{24}N_2O_4$ (416.48)

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

$M^+ = 416$

$(M-H)^- = 415$

15

Beispiel 147

20

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

25

Ausbeute: 77% der Theorie

$C_{27}H_{26}N_2O_4$ (442.51)

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

$M^+ = 442$

$(M-H)^- = 441$

30

Beispiel 148

35

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

40

Ausbeute: 80% der Theorie,

$C_{26}H_{24}N_2O_4$ (428.49)

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

$(M-H)^- = 427$

$(M+Na)^+ = 451$

45

Beispiel 149

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-isopropyl-N-methyl-carbonyl)-1-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-(N-isopropyl-N-methyl-carbonyl)-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

50

Ausbeute: 69% der Theorie

$C_{26}H_{26}N_2O_4$ (430.50)

R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

55

Massenspektrum:

$(M-H)^- = 429$

$(M+Na)^+ = 453$

Beispiel 150

60

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(4-methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

65

Ausbeute: 40% der Theorie,

$C_{27}H_{27}N_3O_4$ (457.53)

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)

Massenspektrum:

DE 199 35 219 A 1

$M^+ = 457$
 $(M-H)^- = 456$
 $(M+Na)^+ = 480$

5

Beispiel 151

trans-3-(Naphth-2-yl)-4,4,4-trifluor-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus *trans*-3-(Naphth-2-yl)-4,4,4-trifluor-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.
10 Ausbeute: 76% der Theorie,
 $C_{21}H_{14}F_3NO_3$ (385.34)
 R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19 : 1)
Massenspektrum: $(M-H)^- = 384$
15 $(M+Na)^+ = 408$

Beispiel 152

Tabletten, enthaltend 50 mg Wirkstoff

20

Wirkstoff	50,0 mg
Calciumphosphat	70,0 mg
Milchzucker	40,0 mg
Maisstärke	35,0 mg
25 Polyvinylpyrrolidon	3,5 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	200,0 mg

30

Herstellung

Der Wirkstoff, $CaHPO_4$, Milchzucker und Maisstärke werden mit einer wässrigen PVP-Lösung gleichmäßig befeuchtet. Die Masse wird durch ein 2-mm-Sieb gegeben, im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet und erneut gesiebt.
Nach Zumischen des Schmiermittels wird das Granulat auf einer Tablettiermaschine verpresst.

35

Beispiel 153

Dragées, enthaltend 50 mg Wirkstoff

40 Wirkstoff

Lysin	25,0 mg
Milchzucker	60,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Gelatine	10,0 mg
45 Magnesiumstearat	1,0 mg
	180,0 mg

Herstellung

50

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wässrigen Gelatine-Lösung befeuchtet. Nach Siebung und Trocknung wird das Granulat mit Magnesiumstearat vermischt und zu Kernen verpresst.
Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung kann Farbstoff zugegeben werden.

55

Beispiel 154

Dragées, enthaltend 100 mg Wirkstoff

60 Wirkstoff

Lysin	50,0 mg
Milchzucker	86,0 mg
Maisstärke	50,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	2,8 mg
65 Mikrokristalline Cellulose	60,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg
	350,0 mg

Herstellung

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wässrigen PVP-Lösung befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein 1,5-mm-Sieb gegeben und bei 45°C getrocknet. Nach dem Trocknen wird erneut gesiebt und das Magnesiumstearat zugemischt. Diese Mischung wird zu Kernen verpreßt.

5

Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung können Farbstoffe zugegeben werden.

Beispiel 155

10

Kapseln, enthaltend 250 mg Wirkstoff

Wirkstoff	250,0 mg	
Maisstärke	68,5 mg	
Magnesiumstearat	1,5 mg	
	320,0 mg	15

Herstellung

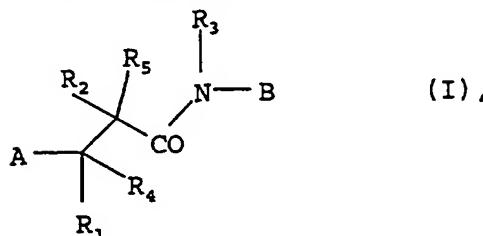
20

Wirkstoff und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatinekapseln Größe 1 abgefüllt.

Patentansprüche

25

1. Verwendung der Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



30

in der

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

40

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe oder auch, wenn R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, R₁ und R₂ zusammen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte n-C₁₋₃-Alkylengruppe,

45

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

50

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, eine Naphthylgruppe,

55

eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte 5- oder 6gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₂₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher ebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, eine Phenylvinylgruppe oder

60

R₁ zusammen mit A und dem dazwischen liegenden Kohlenstoffatom eine C₅₋₇-Cycloalkylidengruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

55

B eine Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe, die jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe substituiert sein können, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfo-

65

nyloxy-, Phenylsulfonyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Formyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Nitro-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,
 durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxygruppe,
 5 durch eine Amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Pyridyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-
 gruppe, in denen jeweils ein Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine C₁₋₇-Alkylgruppe, welche in 2- bis 5-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Ami-
 10 no-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder Tetrazolylgruppe substituiert sein kann,
 durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₃-
 Alkyl)-piperazino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino- oder Phenylsulfonylaminogruppe substituierte Carbonyl- oder Sul-
 fonylgruppe,
 15 durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe, welche zu-
 sätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Trifluormethyl- oder Furylgruppe substituiert sein können, und
 zusätzlich durch ein weiteres Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine weitere C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-
 gruppe substituiert sein können,
 20 und die vorstehend erwähnten 6gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die vorste-
 hend erwähnten 5gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Imi-
 nogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte
 25 Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an
 die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phe-
 nyling ankondensiert sein kann, welcher im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine
 C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5gliedrigen monocy-
 30 clichen Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Fu-
 ranylgruppe und durch eine weitere C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,
 35 bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen zu-
 sätzlich durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,
 deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze, zur Hemmung der Telome-
 rase.
 2. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
 40 R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,
 R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe
 oder auch, wenn R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, R₁ und R₂ zusammen eine gegebenenfalls durch
 eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte n-C₁₋₃-Alkylengruppe,
 R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,
 R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,
 A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Al-
 koxy-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei
 die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-
 oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß
 45 A keine Phenylgruppe darstellt, die durch ein Halogenatom, durch eine Methyl-, Pentyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Phe-
 nylgruppe oder durch zwei C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert ist, wenn
 R₃ ein Wasserstoffatom,
 R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder
 R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und
 50 B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,
 und A keine Phenylgruppe darstellt, die durch eine Methyl- oder Phenylgruppe substituiert ist, wenn
 R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom,
 R₃ ein Wasserstoffatom,
 R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und
 55 B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,
 eine Naphthylgruppe,
 eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
 eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder
 C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte 5- oder 6gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6gliedrigen Heteroarylgruppen
 60 ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Al-
 kylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-
 Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome
 enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte
 Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher ebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch ein
 Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,
 eine Phenylvinylgruppe oder
 65 R₁ zusammen mit A und dem dazwischen liegenden Kohlenstoffatom eine C₅₋₇-Cycloalkylidengruppe, an die über
 zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher zusätzlich durch eine oder
 zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden
 sein können, und
 B eine Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe, die jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, durch eine in-
 vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ ge-
 ladene Gruppe substituiert sein können, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,
durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Al-alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Formyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Nitro-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Al-alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,
durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxygruppe,
durch eine Amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Pyridyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-
gruppe, in denen jeweils ein Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine C-Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonyl-
gruppe oder durch eine C₁₋₇-Alkylgruppe, welche in 2- bis 5-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Amino-,
C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder Tetrazolylgruppe substituiert sein kann,
durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₃-
Alkyl)-piperazino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino- oder Phenylsulfonylaminogruppe substituierte Carbonyl- oder Sul-
fonylgruppe,
durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe, welche zu-
sätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Trifluormethyl- oder Furylgruppe substituiert sein können, und
zusätzlich durch ein weiteres Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine weitere C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-
gruppe substituiert sein können,
und die vorstehend erwähnten 6gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die vorste-
hend erwähnten 5gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Imini-
ngruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Al-alkylgruppe substituierte
Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an
die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phe-
nylring ankondensiert sein kann, welcher im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine
C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5gliedrigen monocyc-
lichen Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Fu-
rynylgruppe und durch eine weitere C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,
bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen zu-
sätzlich durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,
deren Isomere und deren Salze.

3. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
B und R₁ bis R₅ wie im Anspruch 2 erwähnt definiert sind und
A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Al-
koxy-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei
die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-
oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Al-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß
A keine Phenylgruppe, die durch Halogenatome, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert
sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, keine 4-Biphenyl- oder Pentylphenyl-
gruppe darstellt, wenn
R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe,
R₃ ein Wasserstoffatom,
R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder
R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und
B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,
eine Naphthylgruppe,
eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder
C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte 5- oder 6gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6gliedrigen Heteroarylgruppen
ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Al-
kylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Al-
kylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome
enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte
Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher ebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch ein
Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,
eine Phenylvinylgruppe oder
R₁ zusammen mit A und dem dazwischen liegenden Kohlenstoffatom eine C₅₋₇-Cycloalkylidengruppe, an die über
zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher zusätzlich durch eine oder
zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden
sein können, bedeuten,
deren Isomere und deren Salze.

4. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,
R₂ ein Wasserstoffatom oder R₁ und R₂ zusammen eine Methylengruppe, wenn R₄ und R₅ gleichzeitig jeweils ein
Wasserstoffatom darstellen,
R₃ ein Wasserstoffatom,
R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,
A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder Trifluorme-
thylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschie-
den sein können, mit der Maßgabe, daß

A keine Phenylgruppe, die durch Halogenatome oder C₁₋₄-Alkylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wo- bei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, keine 4-Biphenyl- oder Pentylphenylgruppe darstellt, wenn

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

5 R₂ ein Wasserstoffatom,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

10 eine Naphthylgruppe,

eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine Benzothienylgruppe und

B eine Phenyl-, Naphthyl-, Thienyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch eine Carböxygruppe substituiert sind, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich

15 durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxygruppe,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte N-Methyl-N-(n-C₂₋₃-alkyl)-

20 aminogruppe,

durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe und zusätzlich durch ein weiteres Fluoratom, durch eine weitere C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

25 bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

5. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ eine Methylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom,

R₃ ein Wasserstoffatom,

30 R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch zwei Chlor- oder Bromatome oder durch ein Chloratom und ein Bromatom substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl-, 2-Oxo-chroman-, 2-Oxo-chromen- oder Benzothienylgruppe mit der Maßgabe, daß

A keine Phenylgruppe, die durch Halogenatome disubstituiert ist, darstellt, wenn

R₁ eine Methylgruppe,

35 R₂ ein Wasserstoffatom,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

40 und B eine 2-Carboxy-phenyl-, 2-Carboxy-thienyl- oder 2-Carboxy-pyridinylgruppe bedeuten, wobei die vorstehend erwähnte 2-Carboxy-phenylgruppe zusätzlich im Phenylkern

durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy- oder Morholinogruppe,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxygruppe,

45 durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte N-Methyl-N-(n-C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe und zusätzlich durch ein weiteres Fluoratom oder durch eine weitere Methoxygruppe substituiert sein kann,

deren Isomere und deren Salze.

50 6. Folgende Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(1) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid,

(2) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid,

(3) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluorphenyl)-amid,

(4) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-difluor-phenyl)-amid,

(5) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-fluorphenyl)-amid,

(6) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methoxy-5-methyl-phenyl)-amid,

(7) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

(8) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-dimethylamino-phenyl)-amid,

(9) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-hydroxy-phenyl)-amid,

60 (10) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-thiophen-4-yl)-amid,

(11) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(imidazol-1-yl)-phenyl]-amid,

(12) trans-3-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid,

(13) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(imidazol-1-yl)-5-fluor-phenyl]-amid,

(14) trans-3-(Benzthiophen-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxyphenyl)-amid,

(15) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methansulfonyloxy-phenyl)-amid,

(16) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(2-N,N-dimethylamino-ethyloxy)-phenyl]-amid,

(15) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4-carboxy-pyridin-3-yl)-amid und

(16) trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

sowie deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 2 bis 6.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer Hemmwirkung auf die Telomerase.

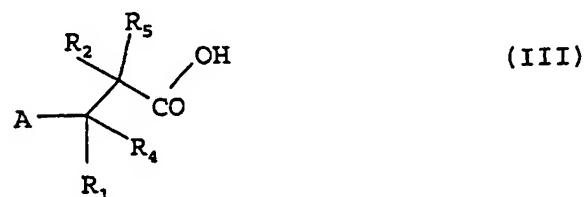
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 2 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a. ein Amin der allgemeinen Formel

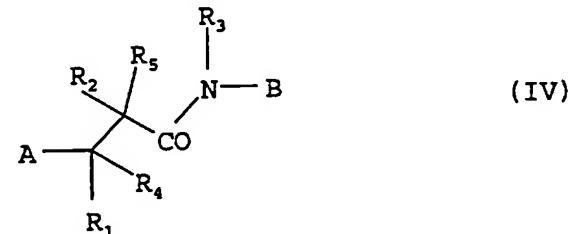


in der
R₃ und B wie in den Ansprüchen 2 bis 6 erwähnt definiert sind, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der
R₁, R₂, R₄, R₅ und A wie in den Ansprüchen 2 bis 6 erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten acyliert wird oder

b. zur Herstellung eines Carbonsäureamids der allgemeinen Formel I, das eine Carboxygruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der
R₁ bis R₅, A und B mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 2 bis 6 erwähnt definiert sind, daß A oder B oder A und B eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthalten, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält übergeführt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Hydroxygruppe enthält, mittels eines Sulfonylhalogenids in eine entsprechende Sulfonyloxyverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cyanogruppe enthält, mittels Stickstoffwas-

serstoffsäure in eine entsprechende Tetrazolylverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe mit einem basischen Wasserstoffatom enthält, mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechend acyierte Verbin-

dung oder in eine entsprechende Pro-Drug-Verbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, in eine Verbindung,

die eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält, übergeführt wird und/oder

erforderlichenfalls ein während der Umsetzungen zum Schutzen von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Isomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische

Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.